

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **10114646 A**

(43) Date of publication of application: **06 . 05 . 98**

(51) Int. Cl

A61K 9/70
A61K 31/19
A61K 31/405
A61K 31/435
A61K 35/78
A61K 45/00

(21) Application number: **08266867**

(22) Date of filing: **08 . 10 . 96**

(71) Applicant: **TOKO YAKUHHIN KOGYO KK**

(72) Inventor: **WATANABE KENJI**
IWAI MASAOKI
HAYASHIDA SHIGERU

(54) **DERMAL LOW IRRITANT PERCUTANEOUS
ABSORPTION PLASTER**

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To prepare a plaster, capable of enhancing characteristics and effects of a nonsteroidal antiphlogistic and analgesic agent as the plaster and preventing and alleviating adverse effects in local skin and having higher safety and usefulness.

SOLUTION: This dermal low irritant percutaneous

absorption plaster is prepared by compounding one of nonsteroidal antiphlogistic and analgesic agent represented by indomethacin, keptprofen, fluribiprofen, felbinac, etc., with one or more of drugs having skin protecting actions such as berberine (salt), Phellodendri Cortex or Phellodendri cortex Pulveratus in an amount of 0.01-1.0wt.% expressed in terms of the berberine (salt).

COPYRIGHT: (C)1998,JPO

(19)日本国特許庁 (J P)

(12)公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平 1 0 - 1 1 4 6 4 6

(43)公開日 平成 1 0 年 (1 9 9 8) 5 月 6 日

(51) Int. Cl.	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A61K 9/70	320		A61K 9/70	320
31/19			31/19	
31/405			31/405	
31/435			31/435	
35/78			35/78	Q

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 5 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平 8 - 2 6 6 8 6 7

(22)出願日 平成 8 年 (1 9 9 6) 1 0 月 8 日

(71)出願人 3 9 1 0 3 1 2 4 7
東光薬品工業株式会社
東京都足立区新田 3 丁目 8 番 1 9 号

(72)発明者 渡辺 健司
栃木県小山市大字乙女 4 2 8 - 5 9

(72)発明者 岩井 昌明
埼玉県富士見市みずほ台 1 - 4 - 4 - 1 0
3

(72)発明者 林田 繁
東京都多摩市落合 4 - 2 - 3 - 5 0 8

(74)代理人 弁理士 稲木 次之 (外 1 名)

(54)【発明の名称】皮膚低刺激性経皮吸収貼付剤

(57)【要約】

【課題】 非ステロイド系消炎鎮痛剤の貼付剤としての特徴・効果を増強すると共に皮膚局所での副作用を防止、軽減し、より安全性・有用性の高い貼付剤を提供することを目的とする。

【解決手段】 インドメタシン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、フェルピナク等に代表される非ステロイド系消炎鎮痛剤の一種に、ベルベリン（塩）、オウバク、オウバク末等の皮膚保護作用を有する薬剤の一種或いは二種以上をベルベリン（塩）換算で 0. 0 1 ~ 1. 0 重量%配合したことを特徴とする皮膚低刺激性皮膚吸収貼付剤。

【特許請求の範囲】

経皮吸収貼付剤

【請求項 1】 インドメタシン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、フェルピナク等に代表される非ステロイド系消炎鎮痛剤の一種に、ベルベリン（塩）、オウバク、オウバク末等の皮膚保護作用を有する薬剤の一種或いは二種以上をベルベリン（塩）換算で 0.01～1.0 重量% 配合したことを特徴とする皮膚低刺激性皮膚吸収貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、非ステロイド系薬剤の貼付剤に、主作用の増強と共に皮膚保護作用を有する薬剤を含有させた皮膚低刺激性の貼付剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 インドメタシンに代表される非ステロイド系消炎鎮痛剤は、初めに経口剤として開発され、すぐれた消炎鎮痛作用を有し、現在治療の場において広く使用されている。しかし、その副作用として、特に消化器系への影響、即ち、胃障害、食欲不振、嘔吐等の様々な症状が報告されている。このため、これらの副作用を軽減する目的で、坐剤等の開発も行われてきたが、直腸粘膜に対する刺激等の副作用が報告されている。近年、これら非ステロイド系消炎鎮痛剤の経皮吸収を期待し、局所部位での使用が一般的に行われるようになった。さらに、これら既存の貼付剤においては、非ステロイド系消炎鎮痛剤の経皮吸収促進、使用感の増強を目的として 1-メントール、ハッカ油、dl-カンフル等のテルペン系化合物或いは精油成分等を配合しているものが多い。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、非ステロイド系消炎鎮痛剤の経皮投与剤においては、そう痒、紅潮、発疹、疼痛（ヒリヒリ感）、湿疹、皮膚炎等の局所皮膚での副作用が避け難く、これらの改善が望まれていた。現在、非ステロイド系貼付剤は広く用いられているが、これらの副作用を軽減し、より有用性を高めるものは未だ現われていない。そこで本発明は、かかる副作用に着目してなされたもので、非ステロイド系消炎鎮痛剤の貼付剤としての特徴・効果を増強すると共に皮膚局所での副作用を防止、軽減し、より安全性・有用性の高い貼付剤を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】 すなわち本発明は、インドメタシン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、フェルピナク等に代表される非ステロイド系消炎鎮痛剤の一種に、ベルベリン（塩）、オウバク、オウバク末等の皮膚保護作用を有する薬剤の一種或いは二種以上をベルベリン（塩）換算で 0.01～1.0 重量% 配合した皮膚吸収貼付剤により本目的を達成する。外用剤中に使

用されている非ステロイド系消炎鎮痛剤には現在、1-メントール、ハッカ油、dl-カンフル等のテルペン系化合物或いは精油成分等が配合されている。一方本発明において配合されるベルベリン（塩）、オウバク、オウバク末等は、消炎効果並びに収斂作用を有することから、消炎・創面治癒効果を主な目的として貼付剤に含有され、サリチル酸メチル或いはグリコール類に配合されてきた。しかしながら、これら薬剤には上記作用の他、皮膚刺激の緩和作用、皮膚の保湿作用或いはそう痒除去作用等も認められており、さらに植物エキス、生薬エキスとの配合により、肌荒れの防止・改善、皮膚の紅斑、黒化の防止等の作用も認められている。今回、インドメタシンに代表される非ステロイド系消炎鎮痛剤から選ばれる少なくとも一種の貼付剤に、消炎・創面治癒効果並びに皮膚保護作用を有する上記薬剤を新規に添加したものが、非ステロイド系消炎鎮痛剤の作用増強に加えて、副作用である皮膚刺激を防止、軽減或いは緩和することを見出し、本発明を完成させた。

【0005】 すなわち本発明は、例えばポリアクリル酸或いはその塩にグリセリン、D-ソルビトール液、カルボキシビニルポリマー或いはゼラチン等を加え、水に難溶或いは可溶なアルミニウム化合物等の架橋剤を加えて練合する。得られたゲル基剤中にベルベリン（塩）、オウバク或いはオウバク末の一種類或いは二種以上の配合剤及び非ステロイド系消炎鎮痛剤の一種を加え膏体を製する。本膏体を支持体上に展延・塗布し、貼付剤を完成するものである。尚、その他必要に応じて上記以外の粘着剤、増粘剤、結合剤、湿潤剤、可溶化剤、界面活性剤、安定化剤、pH 調整剤、着香剤、防腐剤等を添加することもできる。

【0006】 本発明において、非ステロイド系消炎鎮痛剤は基剤全量の 0.1～1.5 重量% であり、可溶化剤としてはクロタミトン、N-メチル-2-ピロリドン等の 0.5～5.0 重量% を配合できる。さらに軟質流動パラフィン、ポリブテン、スクワラン等の油成分、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル等の界面活性剤の 0.1～5.0 重量% を配合できる。

【0007】 本貼付剤に配合される皮膚保護剤としてはベルベリン（塩）オウバク、或いはオウバク末の一種又は二種以上のものをベルベリン換算で 0.01～1.0 重量% を配合することができる。

【0008】 本貼付剤に配合される架橋剤としては、乾燥水酸化アルミニウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、硫酸アルミニウム、硫酸アルミニウムカリウム等の水溶性あるいは水に難溶なアルミニウム化合物の一種或いは二種以上を 0.05～2.0 重量% 配合できる。

【0009】 本発明において、更に必要に応じてヒドキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニル

10

20

30

40

50

ピロリドン、メチルビニルエーテル・無水マレイン酸共重合体、軽質無水ケイ酸等の基剤、粘着剤、粘着剤を配合することができる。さらに１－メントール、ハッカ油、カンフル等のテルペン系化合物、植物精油・香料等及びp-ハイドロキシ安息香酸エステル等の防腐剤も配合することができる。

【0010】貼付剤におけるpH調整剤としてリン酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、ポリアクリル酸等の有機酸あるいはその塩の一種又は二種以上、水酸化ナトリウム、ジメチルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等の無機、有機塩基性物質の一種又は二種以上を配合することができる。

【0011】さらに本発明の組成物中には有用性の改善、副作用の防止、軽減或いは緩和を目的としてこれらに甘草、オウゴン、キョウニン、トウニン、サンショウ、ユリ又はこれらのエキス、グリチルレチン酸並びにその塩等が配合できる。また、有効成分の安定性を向上させる目的で、亜硫酸ナトリウム、酢酸トコフェロール、dl-α-トコフェロール、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン等の安定化剤等も配合

【0012】本発明の貼付剤は、布、不織布等の適当な支持体上に塗布又は展延し、更に剥離可能な剥離紙、プラスチックフィルム及びシート等を荷体面上に貼合させることができる。

【0013】

【発明の実施の形態】以下に本発明を実施例を挙げて具体的に説明する。

（実施例）表1に示す成分からなる貼付剤（実施例1～6）を調製し、モルモットを用いた試験方法で皮膚における損傷の改善作用を検討した。また実施例2, 4, 5, 6の貼付剤からオウバク、オウバク末又はベルベリン（塩）を除いたものをそれぞれ比較例1, 2, 3, 4とし、実施例1からオウバク末を除いたものを比較例5とした。尚、薬剤の抗炎症作用の試験方法として、カラゲニン足跡浮腫抑制作用を用いた。更に、抗炎症作用並びに皮膚の改善状態が併せて明確に判定できる方法として、長波光線（U.V.A.）による紫外線照射試験法を用いた。

【0014】

【表1】

組 成	実 施 例					
	1	2	3	4	5	6
インドメタシン	0.1	0.5	1.5	-	-	-
ケトプロフェン	-	-	-	0.3	-	-
フルルビプロフェン	-	-	-	-	0.3	-
フェルピナク	-	-	-	-	-	0.5
オウバク末	1.0	5.0	10.0	-	-	5.0
オウバク	-	-	-	3.0	-	-
ベルベリン（塩）	-	-	-	-	1.0	-
クロタミトン	2.0	2.0	2.0	-	-	-
N-メチル-2-ピリピドン	-	-	-	-	1.0	-
カオリン	-	-	6.0	-	5.0	-
ポリビニルアルコール	0.5	0.5	3.0	0.4	-	-
ポリアクリル酸ナトリウム	6.0	6.0	4.0	0.5	7.0	5.0
カルボキシビニルポリマー	1.5	0.5	0.5	-	1.5	1.5
グリセリン	20.0	20.0	15.0	30.0	25.0	20.0
D-ソルビトール	15.0	25.0	30.0	-	20.0	25.0
メタケイ酸アルミン酸ナトリウム	0.05	0.3	0.3	2.0	0.25	0.3
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量

【0015】（カラゲニン足跡浮腫抑制作用）ウイスター系雄性ラットの右後肢にマジックペンで一定マークを付け、足容積をラット後肢浮腫測定計により測定し、起炎剤として1%カラゲニン生理食塩水溶液0.1mlを同足跡皮下に注射した。起炎剤注入5時間後に再び同足の容積を測定し、下記の計算方式（数式1、数式2）に従い浮腫率を算出し、無処置対照群に対する浮腫抑制率を求めた。薬剤は注射後4時間前に2.5cm×4.0cmを右後肢に貼付した。また薬剤は全ての起炎剤注射直前に剥離し、温水に浸したガーゼを用いて除去した。本試験結果を表2に示す。

【0016】

【数1】

$$\text{浮腫率}(\%) = \frac{V_t - V_n}{V_n} \times 100$$

V_n ：起炎剤注射前足容積

V_t ：起炎剤注射5時間後足容積

【0017】

【数2】

$$\text{浮腫抑制率 (\%)} = \frac{E_c - E_t}{E_c} \times 100 \quad \begin{matrix} [0018] \\ [表2] \end{matrix}$$

E_c : 対象群の平均浮腫率

E_t : 薬剤貼付群の平均浮腫率

	実 施 例				比 較 例				
	2	4	5	6	1	2	3	4	5
浮腫率 (%)	40.3	42.3	41.5	41.4	53.2	50.3	51.5	50.1	72.1
抑制率 (%)	44.1	41.3	42.4	42.6	28.2	30.3	30.2	30.5	-

【0019】（紫外線照射法）ブラウンタケイ系雄性モルモットの背部を試験前に除毛し、損傷等がないこと及び皮膚状態が正常であることを確認し、10匹を選択した。これらに2.5cm×2.5cmの正方形の窓を六箇所有する遮光アルミホイルを背部に貼付し、紫外線ランプ（東芝製FL20 S. Eランプ）を15cmの距離から6分間照射する。この操作を1日1回、3日間連続して行った。

【0020】（薬剤の投与）薬剤及び基剤の投与は2回20目の紫外線照射直後からとし、照射部位に実施例及び比較例の貼付剤を2.5cm×2.5cmに裁断したものを貼付した。投与時間は一日1回、6時間とし、これを20日間行った。無処置部位は紫外線照射後無処置とした。

また背部の発毛が著しいため、投与前に毎回除毛を行った。

【0021】（判定方法）投与後に、経時的に皮膚の改善状態を肉眼的に観察し、表3に記載した判定基準に従いスコアを求めた。上記スコアに属するモルモットの匹数を判定後、スコアに匹数を掛け、さらにこれら全てを加算し、全数の10匹で除した値を改善強度とし、表4に示した。例えばスコア4が5匹とスコア3が5匹の場合の改善強度は、(4×5+3×5)/10で3.5とした。尚、比較例5は無処置の結果と同一であるため、省略した。

【0022】

【表3】

スコア	判 定 基 準
1	肌の皮溝が不鮮明であり、角質のはがれが認められるか、高度の色素沈着が認められる
2	肌の皮溝がやや不鮮明であるかまたは一方向性が強い、中等度の色素沈着が認められる
3	肌の皮溝は認められるが、浅いかまたは一方向性が強い、軽度の色素沈着が認められる
4	肌の皮溝が認められるかまたはやや編目状であるか、軽微な色素沈着が認められる
5	肌の皮溝がはっきり認められるかまたはきれいな編目状であるか、色素沈着は認められない

【0023】

【表4】

	無 処 置	実 施 例				比 較 例			
		2	4	5	6	1	2	3	4
2日目	3.6	3.9	3.9	3.8	3.8	3.9	3.9	3.8	3.9
5日目	1.7	3.6	3.5	3.6	3.5	3.1	3.0	3.0	3.0
11日目	1.5	3.6	3.4	3.1	3.4	3.0	2.8	2.7	2.8
15日目	1.5	3.1	3.2	2.9	3.2	2.8	2.5	2.4	2.5

【0024】一般にオウバク、オウバク末は生薬であることから、ベルベリン（塩）の含有量は、採取の時期（季節）あるいは場所等により大きく変化することが知られている。日本薬局方におけるオウバク及びオウバク末のベルベリン（塩）含有量は、1.2%以上であり、極めて広い規格幅を有している（上限に設定はないが約9%までとされている）。今回の実施例等に用いたオウバク末はベルベリン（塩）換算で約1.5～4.5重量

%の幅を有するものである。従って表1の実施例1乃至6のベルベリン（塩）の換算含量としては、実施例1：0.015～0.045、実施例2：0.075～0.225、実施例3：0.15～0.45、実施例4：0.045～0.135、実施例5：1.0、実施例6：0.075～0.225重量%となる。

【0025】またオウバク末中のベルベリン（塩）を3%として換算し、ベルベリン（塩）としての含有量0.

0.1、0.02、0.03、0.05、1.0、1.5%と変化させ、先の紫外線照射法にて検討を行ったところ、ベルベリン（塩）として0.02%を含有するパップ剤から軽微な皮膚の改善効果が認められ、0.03%で十分な効果が確認された、これらの値に含量の幅を考慮するとベルベリン（塩）としては約0.01%から効果が得られるものと考えられる。

【0026】肌が敏感な成人男子2名を選択し、実施例2及び比較例1につき1日2回で7日連続で左右上腕の内側に貼付し、皮膚の状態を観察した。その結果オウバク末含有の実施例2では発赤は認められないが、比較例

1では軽度の発赤が見られた。

【0027】

【発明の効果】以上詳細に説明したごとく、本発明の貼付剤は非ステロイド系消炎鎮痛作用を増強し、なおかつ、皮膚保護作用を有する薬剤を新たに添加することにより皮膚局所での副作用を防止し、軽減或いは緩和し、安全性・有用性に優れたものである。尚、本発明は、非ステロイド系消炎鎮痛剤から選ばれる少なくとも一種からなる外用剤のあらゆる剤形にも応用できるものであり、液剤、軟膏剤、貼付剤等に広く利用することができる。

10

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁸

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

K

45/00

45/00